Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

Методические указания
МУК 4.1.1482—03
МУК 4.1.1483—03

Издание официальное

Минздрав России
Москва • 2003

gost.e-ecolog.ru

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

Методические указания
МУК 4.1.1482—03
МУК 4.1.1483—03

ББК 51.2
О60

О60 **Определение** химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003.—56 с.

ISBN 5—7508—0462—3

1. Разработаны Минздравом Российской Федерации (д. м. н., проф. С. И. Иванов), Федеральным центром госсанэпиднадзора Минздрава России (д. м. н., проф. Л. Г. Подунова, д. м. н. В. Б. Скачков), Институтом питания РАМН (д. м. н., проф., акад. РАМН В. А. Тутельян), АНО Центр биотической медицины (д. м. н. А. В. Скальный, к. б. н. В. А. Демидов, к. м. н. М. Г. Скальная, Е. П. Серебрянский, А. Р. Грабеклис), Российским химико-технологическим университетом им. Д. И. Менделеева (д. х. н., проф., акад. МАН ВШ В. В. Кузнецов).

2. Утверждены 29.06.03 и введены в действие 30.06.03 Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации – Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко.

3. Введены впервые.

ББК 51.2

Редакторы Барабанова Т. Л., Акопова Н. Е., Максакова Е. И.
Технический редактор Ломанова Е. В.
Подписано в печать 29.09.03

Формат 60x88/16 Печ. л. 3,5
Тираж 1000 экз. Заказ 42

Министерство здравоохранения Российской Федерации
101431, Москва, Рахмановский пер., д. 3

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован Издательским отделом Федерального центра госсанэпиднадзора Минздрава России
125167, Москва, проезд Аэропорта, 11
Отделение реализации, тел. 198-61-01

ISBN 5—7508—0462—3

© Минздрав России, 2003
© Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003

Содержание

Предисловие ... 5

Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой ... 7

1. Погрешность измерений ... 8
2. Сущность метода ... 8
3. Характеристика спектрометра с индуктивно связанной плазмой ... 8
4. Оборудование, материалы, реактивы ... 9
5. Требования к безопасности проведения работ ... 10
6. Требования к квалификации лиц, работающих на спектрометре ... 11
7. Условия выполнения измерений ... 12
8. Подготовка к проведению измерений ... 12
9. Отбор, хранение и подготовка проб ... 12
10. Разложение проб биосубстратов ... 13
11. Разложение проб аминокислот, поливитаминных препаратов с микроэлементами, биологически активных добавок к пище и сырья для их изготовления ... 15
12. Приготовление стандартных градуировочных растворов ... 16
13. Подготовка прибора ... 16
14. Устранение мешающих влияний ... 16
15. Градуировка спектрометра ... 17
16. Выполнение измерений ... 17
17. Обработка результатов измерений ... 17
18. Внутренний оперативный контроль ... 18

Приложение 1. Погрешность измерений ... 21
Приложение 2. Пример состава рабочих стандартных растворов ... 22
Приложение 3. Условия выполнения анализа на спектрометре ... 23
Приложение 4. Рекомендуемые спектральные линии элементов и достигаемые пределы обнаружения ... 24
Приложение 5. Форма протокола оформления результатов анализа ... 25
Библиографический список ... 26

Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой ... 28

1. Погрешность измерений ... 28
2. Сущность метода ... 29
3. Характеристика масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой ... 30
4. Оборудование, материалы, реактивы ... 31

5. Требования к безопасности проведения работ 33
6. Требования к квалификации лиц, работающих на масс-спектрометре 34
7. Условия выполнения измерений 34
8. Подготовка к проведению измерений 35
9. Отбор, хранение и подготовка проб 35
10. Разложение проб биосубстратов 36
11. Разложение проб аминокислот, поливитаминных препаратов с микроэлементами, биологически активных добавок к пище и сырья для их изготовления 38
12. Приготовление стандартных градуировочных растворов 38
13. Подготовка прибора 39
14. Коррекция спектральных изобарных наложений, коррекция полиатомных наложений, вызванных матрицами образцов, реагентов и газами плазмы, коррекция транспортных помех 39
15. Градуировка масс-спектрометра 43
16. Выполнение измерений 43
17. Обработка результатов измерений 44
18. Внутренний оперативный контроль 44
Приложение 1. Погрешность измерений 48
Приложение 2. Пример состава рабочих стандартных растворов 50
Приложение 3. Условия выполнения анализа на масс-спектрометре ELAN 9000 51
Приложение 4. Рекомендуемые массы изотопов элементов и достигаемые пределы обнаружения, прибор ELAN 9000 52
Приложение 5. Форма протокола оформления результатов анализа 54
Библиографический список 55

Предисловие

Методические указания по определению концентраций химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах аминокислот, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления предназначены для учреждений Государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации, специальных служб федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих ведомственный санитарно-эпидемиологический надзор, учреждений Минздрава России, лабораторий санитарно-гигиенического, клинического, экологического, скринингового и исследовательского профилей.

Результаты оценки элементного статуса человека используют при решении актуальных задач современной медицины по оценке состояния здоровья человека на индивидуальном и популяционном уровнях и в современной медико-биологической экспертизе. Их целесообразно учитывать при оценке эффективности санитарно-экологических мероприятий и текущего санитарного контроля над объектами, воздействующими на окружающую среду населенного пункта и региона, при решении задач предварительной популяционной эколого-эпидемиологической диагностики массовых заболеваний неизвестной этиологии, при мониторинге состояния здоровья, уровня работоспособности и эффективности лечения, при формировании групп риска по гипо- и гиперэлементозам, профессиональным заболеваниям, связанным с интоксикацией химическими элементами, при скрининг-диагностических исследованиях больших групп населения, при составлении карт экологического природного и техногенного неблагополучия регионов, при экспертно-криминалистических исследованиях. В сборнике представлены методики количественного определения методами атомно-эмиссионной спектрометрии (ИСП-АЭС) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) 38 элементов (серебра, алюминия, мышьяка, золота, бария, бериллия, висмута, бора, кальция, кадмия, кобальта, хрома, меди, железа, галлия, германия, ртути, калия, лития, магния, марганца, молибдена, натрия, никеля, свинца, платины, рубидия, фосфора, сурьмы, селена, олова, стронция, титана, таллия, ванадия, вольфрама, цинка, циркония) в диагностируемых биосубстратах: волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, аутопсийные материалы (печень, почки, миокард, плацента), слюна, зубы, в препаратах аминокислот, поливита-

минных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления.

Методические указания разработаны с учетом ГОСТ 8.563—96 «Методики выполнения измерений», ГОСТ Р 1.5—92 «Общие требования к построению, изложению, оформлению и содержанию стандартов», ГОСТ Р ИСО 5725—(1—6)—2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений».

Методические указания одобрены и рекомендованы комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Минздраве Российской Федерации.

УТВЕРЖДАЮ
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации,
Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

Г. Г. Онищенко
29 июня 2003 г.
Дата введения: 30 июня 2003 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой

Методические указания МУК 4.1.1483—03

Настоящие методические указания устанавливают методику количественного определения методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) элементов (серебра, алюминия, мышьяка, золота, бария, бериллия, висмута, бора, кальция, кадмия, кобальта, хрома, меди, железа, галлия, германия, ртути, калия, лития, магния, марганца, молибдена, натрия, никеля, свинца, платины, рубидия, фосфора, сурьмы, селена, олова, стронция, титана, таллия, ванадия, вольфрама, цинка, циркония) в диагностируемых биосубстратах: волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, аутопсийные материалы (печень, почки, миокард, плацента), слюна, зубы и в препаратах аминокислот, поливитаминных препаратов с микроэлементами, биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления.

1. Погрешность измерений

Методика выполнения измерений обеспечивает получение результатов измерений с погрешностью, не превышающей значений, приведенных в прилож. 1.

2. Сущность метода

Метод ИСП-МС комбинирует использование индуктивно связанной плазмы в качестве источника ионов с квадрупольным масс-спектрометром, выступающем в роли масс-анализатора (фильтра) и дискретно-динодным детектором, который используется для регистрации отдельных ионов и их потоков. Индуктивно связанная плазма, поддерживаемая в специальной горелке, способна эффективно возбуждать однозарядные ионы из атомов вводимого образца. Далее ионы фокусируются ионно-оптической системой (отделяются от полиатомных и изобарных ионов в специальных моделях приборов) и попадают в анализатор масс-спектрометра, где разделяются по отношению массы к заряду (m/z). Соответствующий ионный поток регистрируется детектором. Через масс-спектрометр в каждый момент времени пропускаются ионы со строго определенным (m/z), которые затем попадают в детектор для количественной регистрации. Число соударений за единицу времени пропорционально количеству атомов каждого определяемого изотопа в исходном образце. Линейный диапазон зависимости интенсивности сигнала от концентрации на современных приборах превышает шесть-восемь десятичных порядков, позволяя в одном цикле сканирования масс-спектра регистрировать и единичные импульсы от малых концентраций и ионные токи от высоких концентраций элементов. Для достижения такого широкого динамического диапазона в современных ИСП-МС приборах применяется двойная регистрация сигналов: импульсный режим одного сегмента детектора используется для подсчета отдельных ионов и аналоговый режим другого – для регистрации ионных токов. Таким образом, современные приборы ИСП-МС позволяют определять концентрации элементов и отдельных изотопов на уровне от сотых долей нанограммов до сотен миллиграммов на литр ($0{,}0n \times 10^{-12}$... $n \times 10^{-2}$ %). Достигаемые пределы обнаружения, высокие чувствительность и избирательность метода ИСП-МС позволяет количественно определять во многих биологических и медицинских объектах и материалах до 40—50 элементов в течение 2—3 мин (без учета времени пробоподготовки).

Для подготовки образцов биосубстратов и препаратов аминокислот и биологически активных веществ к анализу методом ИСП-МС допускается использование двух методов разложения: 1) кислотное растворение в открытых сосудах, без полного разрушения органической матрицы; 2) кислотное разложение («мокрое озоление») с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Метод открытого разложения характеризуется следующими особенностями:

• высокой производительностью при небольшом расходе реактивов, что привлекательно малой поправкой на холостой опыт;

• способ не применим для разложения материалов, содержащих много жирового вещества и конкрементов (жировые ткани, новообразования во внутренних органах);

• возможность частичной или иногда полной потери летучих элементов (As, Hg, I, Se);

• органическая матрица, сохраняющаяся в растворах проб, может быть источником серьезных матричных помех при ИСП-МС измерениях, ограничивающих определение и изотопный анализ некоторых элементов (табл. 2).

Метод микроволнового разложения обеспечивает следующие преимущества:

• высокую производительность разложения;

• более полное окисление органической матрицы практически любых биосубстратов;

• существенное уменьшение потерь летучих элементов при разложении.

3. Характеристика масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой

Для измерений используется масс-спектрометр, обладающий следующими характеристиками:

Диапазон сканирования масс, а. е. м.: 2—270.

Динамический диапазон системы детектирования: 1×10^{-1}—1×0^{9} имп./с.

Диапазон разрешения, а. е. м.: 0,3—3,0.

Пределы обнаружения: Be < 3 нг/л, Co < 1 нг/л, In <0,5 нг/л, U < 0,5 нг/л.

Чувствительность (имп./с на 1 мкг/л): $^{24}Mg > 4\ 000$, $^{115}In > 30\ 000$, $^{238}U > 25\ 000$.

Кратковременная стабильность, СКО: < 3 %.

Долговременная стабильность, СКО: < 4 %.

Двузарядные ионы, Ba^{++}/Ba^{+}: < 3 %.

Оксидные ионы, CeO/Ce: < 3 %.

Уровень фона на массе 220: < 25 имп./с.

Стандартное отклонение уровня фона на массе 220: < 5 имп./с.

Для достижения лучших пределов обнаружения до уровня сотых долей (нг/л) и устранения полиатомных наложений, вызванных матрицей образцов и матрицей растворителя, а также газами плазмы (табл. 1), рекомендуется проводить измерения на приборах с динамической реакционной системой (ДРС). Лучшие пределы обнаружения на этих прибо-

рах достигаются за счет уменьшения уровня фона и фокусировки ионов в дополнительном газонаполненном квадруполе (ДРС), расположенном перед квадруполем масс-анализатора. Устранение полиатомных и изобарных наложений осуществляется путем удаления мешающих ионов в результате реакций и взаимодействий с молекулами реакционного газа, напускаемого в ячейку (аммиак, метан и др.).

Программное обеспечение масс-спектрометра должно обеспечивать выполнение следующих функций:

- поддержку следующих методов анализа: количественного, полуколичественного (обзорного), методов изотопного отношения и изотопного разбавления;
- проведение автоматических измерений без участия оператора; для проведения автоматических измерений спектрометр должен быть оборудован устройством автоматического пробоотбора;
- автоматизацию процедур калибровки и настройки шкалы масс и рабочих параметров спектрометра;
- статистическую обработку и сохранение результатов в общепринятых форматах;
- возможность повторной обработки данных без проведения дополнительных измерений;
- возможность использования аппарата контроля качества, для оперативного автоматического управления ходом измерений в соответствии с заданными критериями качества и расчет статистических параметров качества.

4. Оборудование, материалы, реактивы

Для сведения к минимуму уровня лабораторного фона, все операции по подготовке образцов к измерениям и сами измерения следует проводить в чистом помещении, в котором не скапливается пыль. Для анализа сверхнизких концентраций, загрязнения из окружающей среды являются основным фактором, ограничивающим пределы обнаружения и определения методом ИСП-МС. Для количественного определения элементов, распространенных в окружающей среде, как например, Na, Mg, K, Ca, Fe и других, на уровне концентраций порядка и ниже 1 мкг/л, подготовку образцов и измерения следует проводить в помещениях класса 1 000 (< 1 000 взвешенных частиц на 1 $м^3$ воздуха). Для подготовки образцов необходимо пользоваться сосудами из фторопласта (PTFE, Viton™, Teflon™) или перфторалкоксиполимера (PFA). Для временного хранения образцов и рабочих градуировочных растворов

настоятельно рекомендуется пользоваться одноразовой посудой из полипропилена (пробирки вместимостью 15—20 мл для хранения образцов и вместимостью 50 мл с винтовой крышкой для хранения рабочих стандартов).

Оборудование

Квадрупольный масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой, имеющий сертификат Госстандарта России, зарегистрированный в Государственном реестре средств измерений	
Весы аналитические электронные с пределом допускаемой погрешности ± 0,0005 г, отвечающие требованиям весы лабораторные общего назначения	ГОСТ 24104
Аквадистиллятор электрический одноступенчатый	ГОСТ 28165
Установка для получения деионизованной воды, обеспечивающая получение воды с удельным сопротивлением 15—18 МОм × см^2	
Дозаторы жидкости ручные или электронные автоматические с одноразовыми наконечниками, емкостью 0,5—10 мкл, 50—200 мкл и 200—1 000 мкл, обеспечивающие суммарную погрешность дозирования на уровне ± 1 %	
Термоблок для фторопластовых цилиндров, с возможностью нагрева до 120 °С и автоматического поддержания при этой температуре или песчаная баня	
Цилиндры фторопластовые (PTFE, Viton™, Teflon™, PFA) емкостью 20 мл или	ГОСТ 1770—74
Система микроволнового разложения, с контролем температуры и давления. Фторопластовые автоклавы емкостью 20—50 мл для микроволнового разложения	
Одноразовые полипропиленовые градуированные центрифужные пробирки без крышек, емкостью 15 мл, для хранения растворенных образцов	
Одноразовые полипропиленовые градуированные центрифужные пробирки с винтовыми крышками, емкостью 50 мл, для хранения рабочих стандартов	
Ультразвуковая ванна УЗВ-9,5 л или подобная.	

Реактивы и материалы

Азотная кислота концентрированная, ос. ч.	ГОСТ 11125
или очищенная методом изотермической перегонки в термостойкой полипропиленовой системе	ГОСТ 4461
Аргон сжатый или сжиженный, высокой чистоты	ГОСТ 10157
Вода деионизованная, удельным сопротивлением 15—18 МОм × $см^2$	
Ацетон, ос. ч.	ТУ 2633—039—44493179—00
Стандартные образцы состава растворов одно- и многоэлементные для масс-спектрометрии, производства Perkin-Elmer или аналогичные, сертифицированные	
Скальпель хирургический	
Фильтровальная бумага	
Пластиковые промывалки для деионизованной воды и разбавленной азотной кислоты	
Пленка лабораторная герметизирующая Parafilm «М»® или аналогичная.	

5. Требования к безопасности проведения работ

При работе с химическими веществами и реактивами необходимо соблюдать требования техники безопасности, установленные для работ с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.4.021. При работе необходимо соблюдать «Правила по технике безопасности и производственной санитарии при работе в химических лабораториях», утвержденные МЗ СССР 20.12.82 (М., 1981).

Рабочие столы и поверхности должны содержаться в чистоте. В конце рабочего дня после отключения всех приборов проводится влажная уборка рабочих поверхностей.

Безопасность при работе с электроустановками обеспечивается по ГОСТ 12.1.019 и осуществляется соблюдением «Правил технической эксплуатации электроустановок потребителей», утвержденных Госэнергонадзором от 21.12.84.

Безопасность при работе с баллонами с аргоном обеспечивается соблюдением «Правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением», утвержденных Госгортехнадзором СССР 27.11.87 (М.: Недра, 1989).

Помещение для проведения измерений должно соответствовать требованиям «Пожарных норм проектирования зданий и сооружений»

(СНиП ПА-5-700), «Санитарных норм проектирования промышленных предприятий» (СН-245-71) и СниП-74, ГОСТ 12.1.004.

При выполнении работ должны быть соблюдены меры противопожарной безопасности в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.004—8.7. В лаборатории должны находиться средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009.

Требования безопасности должны соответствовать правилам и рекомендациям, изложенным в техническом описании на приборы.

6. Требования к квалификации лиц, работающих на масс-спектрометре

К выполнению измерений на масс-спектрометре допускаются лица, прошедшие обучение навыкам работы на приборе ИСП-МС, подтвержденное аттестатом фирмы-производителя прибора; изучившие техническое описание измерительного прибора и методику выполнения измерений; обученные в соответствии с ГОСТ 12.0.004—79 и имеющие квалификационную группу не ниже 1 согласно «Правилам технической эксплуатации электроустановок потребителей», утвержденных Госэнергонадзором от 21.12.84; прошедшие инструктаж по технике безопасности на рабочем месте и ознакомленные с правилами обслуживания спектрометра. Для работы с источниками огнеопасных и токсичных газов допускаются лица, прошедшие соответствующую подготовку.

К проведению пробоподготовки допускаются операторы с квалификацией «лаборант», имеющие опыт работы в химической лаборатории.

7. Условия выполнения измерений

Выполнение измерений проводят при нормальных климатических условиях испытаний в соответствии с ГОСТ 15150. Помещение не должно содержать токсичных паров и газов.

Температура окружающего воздуха в лаборатории 18—25°С. Атмосферное давление 84—106 кПа (630—800 мм рт. ст.). Относительная влажность воздуха 75 ± 5 %. Градиент температуры не должен превышать 1,5 °С/ч.

При использовании электроприборов частота переменного тока 50 ± 1 Гц, напряжение сети 220 ± 10 В.

Освещение помещения естественное или искусственное, не ограничивается особыми требованиями.

8. Подготовка к проведению измерений

Все процедуры подготовки проб к анализу должны исключать возможность внесения в них загрязнений. Используемую для пробоподготовки фторопластовую посуду тщательно промывают в ультразвуковой ванне в разбавленной 1 : 1 азотной кислоте и трижды ополаскивают деионизованной водой.

9. Отбор, хранение и подготовка проб

Волосы состригают с затылочной части головы на всю длину в количестве не менее 0,1 г. Для снятия поверхностного загрязнения и обезжиривания волос применяется способ подготовки проб волос, рекомендованный МАГАТЭ. Для этого волосы обрабатываются ацетоном в течение 10—15 мин, а затем три раза промываются деионизованной водой. Сушка волос производится при комнатной температуре в течение 10—15 мин. Для длительного хранения используют обычные бумажные конверты.

Для проведения анализа *ногтей* необходимо срезать ногти с обеих рук. Полученное количество ногтей обрабатывают ацетоном в течение 10—15 мин, а затем три раза промывают дистиллированной водой. Сушка ногтей производится при комнатной температуре в течение 10—15 мин. Для длительного хранения используют обычные бумажные конверты.

Кровь может быть получена из локтевой вены (венозная, в условиях стационара) или из пальцев рук (капиллярная). Объем отобранной крови должен составлять не менее 1 мл. Образцы крови хранятся в обычном холодильнике до 3—5 сут. (от 0 до 4 °С) либо замораживаются (до –18 °С), либо лиофилизуются или высушиваются в сушильном шкафу (для длительного хранения). Для длительного хранения образцы помещаются в одноразовые полипропиленовые пробирки с герметичными крышками.

Забор и подготовка крови для получения препаратов *эритроцитарной массы*, *плазмы* и *сыворотки*, а так же забор *молока*, *спермальной жидкости*, *лаважа* и *слюны* проводится по общепринятым методикам. Масса указанных препаратов для анализа должна составлять не менее 1 г. Для длительного хранения препараты помещают в герметичные одноразовые пробирки и замораживают до –18 °С либо лиофилизируют.

Моча (утренняя или суточная) для проведения анализа забирается в объеме не менее 5 мл. Для хранения мочу помещают в герметичную посуду (из лабораторного пластика), и хранят в холодильнике до 3 сут. при температуре от 0 до 4 °С.

Биоптаты мягких тканей (мышцы, кожа, эпителий, печень и др.) сразу же после забора, препарирования, удаления крови взвешиваются с точностью до 5 мг и помещаются в лабораторную пластиковую или стеклянную посуду, обеспечивающую герметичность хранения. Масса образца ткани от 0,1 г (минимальная, определение макроэлементов – железо, цинк, медь), до 3—5 г (определение содержания более 20 химических элементов). Допускается хранение в холодильнике при температуре 0—4 °С до 7 сут. или в морозильной камере при температуре –18 °С или высушивание и лиофилизация образцов для длительного хранения.

Пробы конкрементов – зубов, фрагментов костной ткани особых условий хранения не требуют, помещаются в герметичную упаковку из лабораторного пластика.

Препараты аминокислот, поливитаминных препаратов с микроэлементами, биологически активные добавки к пище и сырье для их изготовления поступает для исследования в упаковке производителя. Необходимая для исследования минимальная масса твердых препаратов составляет 10 г, жидких – 100 г.

10. Разложение проб биосубстратов

Волосы. Ногти. Другие твердые образцы. Открытое разложение. На аналитических весах берут навеску образца массой 0,01—0,10 г. Навеску помещают во фторопластовый цилиндр (PTFE, Viton™, Teflon™, PFA), приливают 0,2—1,0 мл концентрированной азотной кислоты, накрывают защитной лабораторной пленкой и помещают в термоблок, разогретый до температуры 115 °С, выдерживают в течение 0,5—1,0 ч до полного растворения пробы. Растворенный образец количественно переносят в мерную полипропиленовую пробирку, троекратно смывая со стенок цилиндра, и доводят деионизованной водой до 10 мл. Герметично закрывают защитной лабораторной пленкой, перемешивают и передают на анализ.

Жидкие образцы. Открытое разложение. Навеску анализируемого объекта 0,1—0,5 г (0,1—0,5 мл) берут на аналитических весах во фторопластовые цилиндры (PTFE, Viton™, Teflon™, PFA), определяя массу навески по разнице массы пробирки до и после взятия навески. В цилиндр приливают 0,3—1,0 мл концентрированной азотной кислоты, накрывают лабораторной пленкой и помещают в термоблок, разогретый до 115 °С. Выдерживают в термоблоке в течение 0,5—1,0 ч до гомогенизации пробы и далее действуют как описано в п. 10.

При работе с гомогенными водными средами, такими как моча (не содержащая осадка), лимфа, плазма и даже цельная кровь допускается

простое разбавление образца 2—3 %-ной азотной кислотой, непосредственно перед анализом. Для этого к навеске образца в мерной пробирке приливается 5—7 мл деионизованной воды, затем 0,3—0,5 мл концентрированной азотной кислоты и проба доводится до 10—15 мл деионизованной водой. В этом случае не рекомендуется уменьшать фактор разбавления пробы ниже, чем 1 : 100, во избежание осаждения белков, а также для компенсации высокой вязкости образцов и склонности к пенообразованию. Пробы, растворенные таким способом не рекомендуется хранить до анализа долгое время (свыше суток).

Микроволновая пробоподготовка. Навеску образца по п.п. 10, 11 помещают во фторопластовый вкладыш и добавляют 5 мл азотной кислоты. Автоклав с пробой во вкладыше помещают в микроволновую печь и разлагают пробу, используя программу разложения, рекомендованную производителем печи. В общем случае, для мягких тканей, волос и жидкостей можно применять следующий режим нагрева: подъем температуры до 200 °С в течение 5 мин, выдерживание в течение 5 мин при 200 °С, охлаждение до 45 °С. Охлажденный автоклав встряхивают для перемешивания содержимого и приоткрывают крышку для уравновешивания давления. Качественно разложенная проба после отгона окислов азота должна представлять собой бесцветный или желтоватый прозрачный раствор, без нерастворившихся частиц на дне и на стенках вкладыша. Растворенную пробу количественно переносят в пробирку объемом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизованной воды и перенося каждый смыв в пробирку, доводят объем до 10 мл деионизованной водой, закрывают и перемешивают. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирают аликвотную часть 1 мл и доводят до 10 мл 0,5 %-ной азотной кислотой, закрывают защитной лабораторной пленкой, передают на анализ. Данные об объеме аликвотной части и объеме разведения вводят в программное обеспечение спектрометра вместе с названием и навеской образца.

Допускается непосредственный отбор аликвотной части объемом 0,1—0,5 мл из разложенной пробы в автоклаве. Чтобы скомпенсировать при этом погрешность разбавления, перед разложением в пробу нужно добавить раствор внутреннего стандарта (In или Rh), чтобы концентрация внутреннего стандарта в конечном растворе, направляемом на анализ, составляла примерно 10 мкг/л (например, добавить в пробу 100 мкл раствора, содержащего 10 мг/л Rh, затем из 5 мл разложенной пробы взять аликвотную часть 0,5 мл и довести до 10 мл). Раствор внутреннего стандарта необходимо добавлять во все холостые пробы и в калибровоч-

ные растворы. Заданную концентрацию внутреннего стандарта (10 мкг/л) в холостых и стандартных растворах необходимо точно соблюдать.

Раствор холостой пробы готовят с выполнением всех указанных выше операций, за исключением операции взятия навески.

11. Разложение проб аминокислот, поливитаминных препаратов с микроэлементами, биологически активных добавок к пище и сырья для их изготовления

Навеску измельченной пробы 0,1—0,2 г помещают во фторопластовый цилиндр, приливают 1 мл концентрированной азотной кислоты, накрывают квадратом 2 × 2 лабораторной пленки и помещают в термоблок с температурой 115 °С на 0,5—1,0 ч до полного растворения пробы. Полученный прозрачный раствор количественно переносят в мерную полипропиленовую пробирку, троекратно смывая со стенок фторопластового цилиндра, и доводят деионизованной водой до 10 мл. Тщательно закрывают кусочком защитной лабораторной пленки, перемешивают и передают на анализ. При использовании микроволновой пробоподготовки действуют по п. 10.

Раствор холостой пробы готовят с выполнением всех указанных выше операций, за исключением операции взятия навески.

12. Приготовление стандартных градуировочных растворов

Рабочие стандартные растворы готовят путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии, производства Perkin-Elmer или аналогичные, содержащих разные группы элементов. Для калибровки спектрометра используются два-три рабочих стандарта, содержащих, например, по 10, 40 и 100 мкг/л всех элементов, за исключением ртути, содержание которой составляет 1 и 4 мкг/л в первых двух стандартных растворах. Стандартный раствор, содержащий по 100 мкг/л элементов, используется для калибровки спектрометра для определения матричных элементов, таких как Na, Mg, Al, P, K, Ca, Fe, Zn. Для более точного определения матричных элементов, может потребоваться применение стандартного раствора, в котором их концентрации были бы одного порядка с верхними границами диапазона содержаний элементов в исследуемом объекте, с учетом применяемого фактора разбавления. Приготовленные рабочие растворы сохраняются в полипропиленовых центрифужных пробирках объемом 50 мл. Рекомендуется использовать рабочие стандарты для калибровки в течение 3—5 дней после приготовления. Пример состава рабочих калибровочных растворов приведен в прилож. 2.

13. Подготовка прибора

Масс-спектрометр подготавливают к работе в соответствии с руководством пользователя (инструкцией по эксплуатации). Необходимые режимы работы устанавливают в соответствии с рекомендациями производителя. Пример режима проведения измерений приведен в прилож. 3. Для конкретного типа прибора оптимальные режимы могут быть установлены экспериментально. После запуска прибора производят проверку рабочих характеристик прибора, включая проверку чувствительности во всем диапазоне масс, проверку уровня фона, уровня вторичных оксидных и двузарядных ионов, воспроизводимости (путем расчета СКО по 5—6 последовательным измерениям сигналов).

14. Коррекция спектральных изобарных наложений, коррекция полиатомных наложений, вызванных матрицами образцов, реагентов и газами плазмы, коррекция транспортных помех

Коррекция трех основных видов помех в традиционном ИСП-МС анализе с вводом жидкой пробы (без применения динамических реакционных систем), проводится с использованием трех разных методов, отличающихся между собой как сложностью, так и надежностью. Выявление помех при отладке методики проводится путем определения стандартных добавок и измерением серии последовательно разбавленных проб.

Коррекция изобарных наложений. Примеры применяемых коррекции наложений от изобарных ионов приведены в табл. 1. В программных пакетах современных масс-спектрометров такие процедуры коррекции предлагаются автоматически. Точные коэффициенты коррекции определяются экспериментально.

Таблица 1

Примеры изобарных наложений

Определяемый изотоп	Изобарный ион	Корректирующее выражение
^{74}Ge	^{74}Se	$-0{,}1166 \times {}^{77}$Se
^{82}Se	^{82}Kr	$-1{,}0078 \times {}^{83}$Kr
^{114}Cd	^{114}Sn	$-0{,}0273 \times {}^{118}$Sn
^{120}Sn	^{120}Te	$-0{,}0127 \times {}^{125}$Te
^{138}Ba	^{138}La, ^{138}Ce	$-0{,}0009 \times {}^{139}$La, $-0{,}00284 \times {}^{140}$Ce

Коррекция спектральных наложений от полиатомных ионов от разных источников требует большего внимания. Для устранения и коррекции спектральных наложений от полиатомных ионов в ИСП-МС применяются несколько способов. В скобках приведены элементы, при определении которых применяется конкретный вариант:

• исключение из процесса пробоподготовки реагентов, вызывающих спектральные наложения, например, использование азотной кислоты вместо соляной, которая вызывает образование хлорсодержащих полиатомных ионов (для V, Cr, As, испытывающих наложения от полиатомных ионов ClO^+, $ArCl^+$);

• удаление компонентов, вызывающих полиатомные наложения, например, при помощи окисления или упаривания (удаление органической матрицы, мешающей определению Cr, Al, Si из-за полиатомных ионов ArC^+, CN^+, CO^+);

• учет наложений при помощи эмпирических соотношений для накладывающихся ионов (например, учет влияния $^{40}Ar^{35}Cl^+$ на массе 75 по иону $^{40}Ar^{37}As^+$ на массе 77 при определении As);

• применение метода «холодной плазмы» для анализа элементов, испытывающих сильные помехи от полиатомных ионов из газа плазмы (при подводимой мощности < 900 Вт возможно определение ^{56}Fe, ^{40}Ca и ^{40}K на уровне < 1 мкг/л в растворе);

• применение десольватирующих устройств для обезвоживания и высушивания аэрозоля образца перед вводом в плазму (метод требует приобретения дополнительного оборудования, системы десольватации обладают повышенным эффектом памяти – требуют более продолжительной отмывки между образцами, метод устраняет присутствие полиатомных ионов, вызванных только матрицей растворителя – ионы ArO^+, NO^+, $ArCl^+$ и т. д.);

• применение электротермической атомизации (ЭТА) или лазерной абляции (ЛА) для ввода пробы (метод ЭТА хорошо применим для устранения хлор- и кислородсодержащих помех, однако существенно уступает по себестоимости и возможностям современному методу коррекции с ДРС; метод ЛА используется для работы с твердыми гомогенными образцами, трудно поддается калибровке для медико-биологических исследований);

• применение ионно-молекулярных реакций для деструкции и фильтрации полиатомных ионов при работе на приборах с динамическими реакционными ячейками (метод устраняет влияние полиатомных ионов и улучшает пределы обнаружения на 1—3 десятичных порядка).

Таблица 2

Примеры распространенных полиатомных наложений

Изотоп	Относительная распространенность изотопа, %	Мешающий ион	Источник помех
$^{32}S^+$	95,0	$^{16}O^{16}O^+$	Вода
$^{39}K^+$	93,3	$^{38}ArH^+$	Аргон плазмы, вода
$^{40}Ca^+$	96,9	$^{40}Ar^+$	Аргон плазмы
$^{56}Fe^+$	91,7	$^{40}Ar^{16}O^+$	Аргон плазмы, вода
$^{80}Se^+$	49,6	$^{40}Ar^{40}Ar^+$	Аргон плазмы
$^{28}Si^+$	92,2	$^{12}C^{16}O^+$	Углерод органической матрицы
$^{44}Ca^+$	2,0	$^{12}C^{16}O^{16}O^+$	Углерод органической матрицы
$^{48}Ti^+$	73,8	$^{32}S^{16}O^+$	Сера органической матрицы
$^{51}V^+$	99,7	$^{35}Cl^{16}O^+$	Хлориды матрицы, HCl растворителя
$^{64}Zn^+$	48,6	$^{32}S^{16}O^{16}O^+$, $^{32}S^{32}S^+$	Сера органической матрицы
$^{75}As^+$	100,0	$^{40}Ar^{35}Cl^+$	Хлориды образца, HCl растворителя

Наиболее серьезные помехи от матрицы образцов и от примесей в плазмообразующем аргоне вызываются полиатомными ионами NN^+ и CO^+ при анализе кремния. Все три изотопа кремния испытывают наложения, что уменьшает возможности определения Si в органических матрицах.

При определении мышьяка в биологических образцах с высоким содержанием хлоридов требуется применение уравнения коррекции влияния полиатомного иона $^{40}Ar^{35}Cl^+$ на массе 75, в котором используется соотношение полиатомных ионов $^{40}Ar^{35}Cl^+/^{40}Ar^{37}Cl^+$, приблизительно равное природному отношению $^{35}Cl/^{37}Cl$, также при этом учитывается вклад от ^{77}Se на массе 77 (по ^{82}Se):

$I(^{75}As)_{ист.}$ = mass75—3,0 × (mass77—[0,874 × (mass82—1,0078 × ^{83}Kr)]), где

massNN – измеренный сигнал на соответствующей массе, $I(^{75}As)_{ист.}$ – истинный сигнал ^{75}As. Коэффициенты в уравнении уточняются экспериментально, в ходе отладки рабочего метода.

Для определения Ti, V и Cr в образцах с высоким содержанием хлоридов и/или углерода традиционным методом ИСП-МС, требуется применять довольно высокие факторы разбавления образцов (от 1 : 300 до 1 : 500), для снижения уровня полиатомных ионов ClO^+ (при работе с

мочой и кровью) и ArC^+ (в присутствии органической матрицы), либо проводить измерения методом стандартных добавок.

Проблемы, связанные с полиатомными ионами, вызванными матрицей образцов, реагентов и газов плазмы радикально устраняются при использовании для измерений приборов с динамической реакционной системой (ДРС). В системе ДРС используется дополнительный квадруполь – ячейка ДРС, расположенная перед квадруполем масс-анализатора. Влияние полиатомных ионов устраняется путем их избирательного разрушения в результате взаимодействий с молекулами нейтрального и/или реакционного газа, напускаемого в ячейку ДРС. В качестве реакционного газа обычно используется безводный аммиак или метан. Помимо проведения реакций, квадруполь ячейки ДРС обеспечивает динамическое выделение узкого диапазона пропускания интересующих ионов и препятствует продвижению паразитных продуктов реакций к квадруполю масс-анализатора. Таким образом, система ДРС осуществляет эффективную фильтрацию полиатомных ионов, уменьшает общий фон и увеличивает стабильность сигналов. Эти особенности ИСП-ДРС-МС приборов позволяют достигать лучших пределов обнаружения, уверенно определять традиционно трудные элементы для ИСП-МС определений в органических матрицах (Si, K, Ca, Ti, V, Cr, Fe, As, Se), а также проводить более точный изотопный анализ вещества.

Устранение и учет транспортных помех. Транспортные помехи возникают из-за различия в вязкости и поверхностном натяжении между градуировочными стандартами и образцами. Вязкость растворов влияет на эффективность распыления и, как следствие, воздействует на сигнал каждого анализируемого изотопа в растворе, в идеале пропорционального его концентрации. Вязкость водных растворов зависит от концентрации кислоты и от концентрации матричных компонентов. Используя довольно высокие факторы разбавления для образцов с остаточной органической матрицей (1 : 300—1 : 500) и нормализуя кислотный фон в стандартах, холостых и образцах, влияние транспортных помех можно уменьшить до незначимого уровня. При работе с меньшими факторами разбавления (от 1 : 10 до 1 : 100 для мочи, крови и т. д.) рекомендуется убедиться в отсутствии помех, проанализировав серию последовательных разбавлений одной пробы (например, 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200) и выбрать компромиссный фактор разбавления, при котором не страдает чувствительность определения интересующих элементов. Если транспортные помехи невозможно устранить, следует применить внутреннюю стандартизацию, добавляя во все холостые пробы, стандартные

растворы и образцы внутреннего стандарта – раствор Rh или In, чтобы получить конечную концентрацию во всех растворах 10 мкг/л. Применение внутренней стандартизации также позволяет компенсировать погрешности разбавления образцов и учесть многие матричные влияния на плазму и поток ионов.

15. Градуировка масс-спектрометра

Калибровку спектрометра выполняют перед началом измерений полностью подготовленных проб, используя градуировочные растворы по п. 12 при параметрах, установленных по п. 13. Определение градуировочной зависимости, обработка и хранение результатов калибровки выполняются программным обеспечением спектрометра.

Проверка калибровок проводится перед началом анализа образцов. Проверка заключается в измерении внутрилабораторного проверочного стандарта или стандартного аттестованного образца исследуемой матрицы. Современные программные пакеты для ИСП-МС систем позволяют задавать критерии допустимого качества калибровок, основанные на точности и воспроизводимости результатов для проверочных стандартов, а также на коэффициенте корреляции и программировать алгоритм автоматических измерений, который может включать повторные проверки калибровок и перекалибровки без участия оператора.

Для выявления и учета дрейфа чувствительности прибора, повторные измерения проверочных стандартов и/или полные перекалибровки рекомендуется проводить каждые 1—2 ч работы (через каждые 15—30 образцов), в зависимости от стабильности окружающей температуры, питающего напряжения и других условий в лаборатории.

16. Выполнение измерений

Ввод в масс-спектрометр подготовленной пробы, измерение сигналов изотопов проводят при нормальных климатических условиях испытаний в соответствии с п. 10 с учетом требований руководства (инструкции) по эксплуатации прибора. Устанавливают оптимальный режим регистрации масс-спектров и измерений в соответствии с рекомендациями производителя данного прибора. Типичные установки рабочих параметров при измерениях приведены в прилож. 2. Первичная обработка сигналов и расчет концентраций проводится программным обеспечением автоматически, на основании параметров используемого метода и данных проведенной калибровки.

Выбор изотопов для определения концентрации элементов. Для измерений используются изотопы, наиболее предпочтительные по совокупности характеристик. Важнейшими из них являются относительная распространенность, отсутствие или низкий уровень спектральных полиатомных наложений, достигаемый предел обнаружения. При отладке программного метода проводят измерения в режиме сканирования пиков, для определения возможных влияний от прилежащих пиков и установки оптимального разрешения для каждого изотопа. Примеры выбора оптимальных масс и достигаемых при этом пределов обнаружения приведены в прилож. 4.

17. Обработка результатов измерений

Аналитические сигналы обрабатываются программным обеспечением масс-спектрометра, основываясь на построенных калибровочных линейных регрессиях, рассчитанных методом наименьших квадратов, с учетом коррекции фона, сигнала внутренних стандартов, а также с учетом влияния изобарных и полиатомных спектральных наложений. Результат определения каждого элемента представляется как среднее из нескольких (не менее двух) параллельных измерений анализируемого образца. Обработка результатов измерений соответствует ГОСТ 8.207. Результаты измерений отображаются на мониторе, распечатываются и/или сохраняются в виде файла на жестком диске компьютера. Распечатанные результаты оформляют согласно требуемому протоколу (прилож. 5).

18. Внутренний оперативный контроль

Контроль погрешности методики производят в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725—6—94. Внутренний контроль качества результатов определения микроэлементов (сходимость, воспроизводимость, точность) осуществляют с целью получения оперативной информации о качестве анализов и принятия при необходимости оперативных мер по его повышению. Оперативный контроль качества осуществляют путем проведения анализа испытуемых проб и стандартного образца, химический состав которого не должен отличаться от состава испытуемой пробы настолько, чтобы потребовалось изменить методику проведения анализа.

Оперативный контроль воспроизводимости

Периодичность контроля воспроизводимости результатов анализа определяется количеством рабочих измерений за контролируемый период и определяется планами контроля. В работе участвуют 2 аналити-

ка. Образцами для контроля являются представительные пробы, каждую из которых анализируют в точном соответствии с прописью, максимально варьируя условия проведения анализа: получают два результата, используя разные наборы мерной посуды, разные партии реактивов и разные экземпляры стандартных образцов для градуировки прибора.

Результаты контроля признаются удовлетворительным, если выполняется условие:

$$\left|\overline{X}_1 - \overline{X}_2\right| \le 0{,}01\, D \cdot \overline{X},\ \text{где}$$

$\overline{X}_1$ – результат анализа рабочей пробы, мкг/г;

$\overline{X}_2$ – результат анализа этой же пробы, полученный другим аналитиком с использованием другого прибора, другой мерной посуды и другой партии реактивов, мкг/г;

D – допустимые расхождения между результатами анализа одной и той же пробы, %.

При превышении норматива оперативного контроля воспроизводимости эксперимент повторяют. При повторном превышении указанного норматива D выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам работы и контроля, и устраняют их.

Оперативный контроль точности

Периодичность контроля воспроизводимости результатов анализа определяется количеством рабочих измерений за контролируемый период и определяется планами контроля. Используют технику метода стандартных добавок или, при наличии стандартных образцов состава, выполняют их анализ. Рекомендуется использовать стандартные образцы человеческих волос, крови, сыворотки, мочи, тканей и органов животных и растений, а также аминокислотных и поливитаминных препаратов с микроэлементами, производимых агентствами по стандартным образцам (NCCRM – Китай, NIST – США, IRMM – Объединенная Европа, NIES – Япония), а так же специализированными фирмами (Bio-Rad, Seronorm, Sigma-Aldrich, Merck и другими).

Метод стандартных добавок. Отбирают две пробы и к одной из них делают добавку в виде раствора таким образом, чтобы содержание определяемого элемента увеличилось по сравнению с исходным на 50—150 %. Каждую пробу анализируют в точном соответствии с прописью методики и получают результат анализа исходной рабочей пробы X и рабочей пробы с добавкой X'. Результаты анализа исходной рабочей

пробы X и рабочей пробы с добавкой X' получают в строго одинаковых условиях, т. е. их получает один аналитик с использованием одного набора мерной посуды, одной партии реактивов и т. д.

Результаты контроля признаются удовлетворительными, если выполняется условие:

$$|X' - X - C| < K_Д, \text{ где}$$

K – норматив оперативного контроля погрешности, мкг/г;

С – добавка к пробе в виде раствора с концентрацией, мкг/г

При внешнем контроле ($P = 0,95$) принимают

$$K_Д = \sqrt{\Delta^2_{X'} + \Delta^2_{X'}}, \text{ где}$$

$\Delta^2_{X'}$ и Δ^2_X – характеристики погрешностей для исходной пробы и пробы с добавкой, мкг/г.

$$\Delta_{X'} = 0,165\ X' \text{ и } \Delta_X = 0,165\ X$$

При внутрилабораторном контроле ($P = 0,90$) принимают, что

$$K'_Д = 0,84 \cdot K_Д$$

При превышении норматива оперативного контроля погрешности эксперимент повторяют. При повторном превышении указанного норматива выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля, и их устраняют.

Метод стандартных образцов. Выполняют анализ пробы, приготовленной из стандартного образца, по методике и сравнивают его результаты с аттестованным содержанием элементов. Погрешность аттестации не должна быть большей, чем $^1/_3$ погрешности методики.

Результаты контроля признаются удовлетворительными, если выполняется условие:

$$|\overline{C} - A| < K, \text{ где}$$

C – найденное содержание элемента в пробе, приготовленной из стандартного образца, $A = \Delta_A$ – аттестованное содержание элемента в стандартном образце.

При внутрилабораторном контроле ($P = 0,90$) принимают, что

$$K = 0,84 \cdot \Delta$$

При внешнем контроле ($P = 0,95$) принимают

$$K = \Delta, \text{ где}$$

Δ – общая погрешность результата анализа по методике.

При превышении норматива оперативного контроля погрешности эксперимент повторяют. При повторном превышении указанного норматива выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля, и их устраняют.

Оперативный контроль сходимости

Периодичность контроля сходимости результатов анализа определяется количеством рабочих измерений за контролируемый период и определяется планами контроля. Используют результаты параллельных анализов.

Норматив оперативного контроля сходимости рассчитывают по формуле:

$$c_{max} - c_{min} \leq d, \text{ где}$$

c_{max}, c_{min} – наибольшее и наименьшее значения параллельных определений; d – норматив оперативного контроля воспроизводимости, $d = 2{,}77\ \sigma(\Delta)$, где $\sigma(\Delta)$ – характеристика случайной составляющей погрешности.

При превышении норматива оперативного контроля погрешности эксперимент повторяют. При повторном превышении указанного норматива выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля, и их устраняют путем корректирующих воздействий.

Приложение 1

Погрешность измерений

Элемент	Диапазон содержаний, мкг/г	Относительная погрешность, %, $P = 0,95$	Элемент	Диапазон содержаний, мкг/г	Относительная погрешность, %, $P = 0,95$
Al	0,001—0,100	40	Ag	0,0001—0,0100	40
	0,1—1,0	20		0,01—0,10	20
	1—20	20		0,1—1,0	20
Be	0,001—0,010	40	As	0,0005—0,0050	40
	0,01—0,10	20		0,005—0,050	30
	0,1—1,0	20		0,5—0,5	25
Fe	0,1—1,0	40	Au	0,0001—0,0100	40
	1,0—10,0	20		0,01—0,10	20
	10—500	20		0,1—0,5	20
K	1—50	45	Ba	0,0001—0,0100	40
	50—500	20		0,01—0,10	20
	500—5000	15		0,1—1,0	20
Cd	0,0001—0,0010	40	Bi	0,0001—0,0010	40
	0,001—0,100	20		0,001—0,010	30
	0,1—0,5	15		0,01—0,10	25
Ca	2—20	50	B	0,001—0,010	40
	20—200	40		0,01—1,00	20
	200—2000	25		1—10	20
Co	0,0001—0,0010	40	Ge	0,0001—0,0100	40
	0,001—0,010	20		0,01—0,10	30
	0,01—0,50	15		0,1—0,5	25
Li	0,0001—0,0010	40	Hg	0,0001—0,0100	40
	0,001—0,010	30		0,01—0,10	20
	0,01—0,50	20		0,1—1,0	20
Mg	0,001—0,010	50	Mo	0,0001—0,0100	40
	0,01—5,00	40		0,01—0,10	20
	5—500	20		0,1—0,5	20
Mn	0,0001—0,0010	40	Pt	0,0001—0,0010	40
	0,001—0,100	20		0,001—0,010	20
	0,1—2,0	20		0,01—0,10	20

Продолжение прилож. 1

Элемент	Диапазон содержаний, мкг/г	Относительная погрешность %, $P = 0,95$	Элемент	Диапазон содержаний, мкг/г	Относительная погрешность %, $P = 0,95$
Cu	0,0001—0,0100	40	Sb	0,0001—0,0100	40
	0,01—5,00	20		0,01—0,10	30
	5—50	20		0,1—1,0	25
Na	1—10	50	Se	0,0005—0,0050	40
	10—100	35		0,005—0,050	30
	100—1000	25		0,05—2,00	25
Ni	0,0001—0,0010	40	Sn	0,0001—0,0100	40
	0,001—0,01	20		0,01—0,10	30
	0,01—2	20		0,1—2,0	25
Pb	0,0001—0,0010	40	Sr	0,0001—0,0100	40
	0,001—0,010	20		0,01—0,10	20
	0,01—10,00	20		0,1—5,0	20
Ti	0,001—0,010	40	Tl	0,00005—0,00050	40
	0,01—1,00	25		0,0005—0,0050	30
	1—10	20		0,005—0,100	25
P	5—50	50	V	0,0005—0,0500	40
	50—500	30		0,05—0,50	20
	500—5000	25		0,5	20
Cr	0,001—0,010	40	W	0,0001—0,0100	40
	0,01—1,00	30		0,01—0,10	30
	1—10	25		0,1—0,5	25
Zn	0,001—0,010	40			
	0,01—0,10	20			
	0,1—500,0	20			

Приложение 2
(рекомендуемое)

Пример состава рабочих стандартных растворов

(концентрация указана в мкг/л (ppb)

Исходные стандартные растворы, концентрация	Элементы	Рабочие стандартные растворы		
		CalMix 10 ppb	CalMix 40 ppb	CalMix 100 ppb
PE ICP-MS standard #3 10 мг/л	Al, As, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, Ga, In, K, Li, Mg, Mn, Ni, Pb, Rb, Se, Na, Ag, Sr, Tl, V, U, Zn	по 10 мкг/л	по 40 мкг/л	–
PE ICP-MS standard #4 10 мг/л	B, Ge, Mo, Nb, P, Re, Si, Ta, Ti, W, Zr			
PE ICP-MS standard #5 10 мг/л	Sb, Au, Hf, Ir, Pd, Pt, Rh, Ru, Te, Sn			
PE ICP-MS standard Hg 10 мг/л	Hg	1 мкг/л	4 мкг/л	–
PE одноэлементные стандартные растворы, 1 000 мг/л	Fe, K, Ca, Al, Mg, Na, P, Zn	–	–	по 100 мкг/л

Приложение 3
(рекомендуемое)

Условия выполнения анализа на масс-спектрометре ELAN 9000

Параметр	Значение
Охлаждающий поток, л/мин	15
Вспомогательный поток, л/мин	1,2
Распыляющий поток, л/мин	0,94
Подводимая мощность	1150 Вт
Распылитель	Поперечно-потоковый, материал – PEEK, сапфировые наконечники
Распылительная камера	Неохлаждаемая двухходовая, тип Скотта, материал – ритон
Скорость подачи образца, мл/мин	1,5
Конусы сэмплера и скиммера	Никелевые или платиновые
Режим сканирования	1 точка на пик
Время интегрирования, мс	50—100 на массу
Число циклов сканирования	20 на реплику
Число реплик	2, для оперативного контроля воспроизводимости
Спектральное разрешение	0,8 ± 5 % а. е. м. для ^{7}Li, ^{9}Be; 0,5 ± 5 % а. е. м для ^{47}Ti, ^{51}V, ^{52}Cr, ^{55}Mn, ^{57}Fe; 0.7 а. е. м ± 5 % для всех остальных
Полное время измерения образца, с отмывкой, мин	~1

Приложение 4
(рекомендуемое)

Рекомендуемые массы изотопов элементов и достигаемые пределы обнаружения, прибор ELAN 9000

Элемент	Изотоп	Предел определения метода при параметрах, приведенных в прилож. 1, нг/л (ppt)	Концентрация, эквивалентная фону, нг/л (ppt)
Li	7	3	35
Be	9	10	55
B	11	40	630
Na	23	25	230
Mg	25	30	180
Al	27	20	280
P	31	500	1 900
K	39	600	35 000
Ca	43	12 000	30 000
Ti	47	50	375
V	51	8	100
Cr	53	40	370
Mn	55	1	15
Fe	57	300	15 500
Co	59	1	4
Ni	60	1	12
Cu	65	30	250
Zn	66	80	250
Ga	69	0,5	5
Ge	74	3	8
As	75	70	70
Se	82	115	270
Rb	85	1	4
Sr	88	3	6
Zr	90	1	3
Mo	98	3	9
Ag	109	2	7
Cd	114	3	6
Sn	120	2	8
Sb	121	3	7

Продолжение прилож. 4

Элемент	Изотоп	Предел определения метода при параметрах, приведенных в прилож. 1, нг/л (ppt)	Концентрация, эквивалентная фону, нг/л (ppt)
Ba	138	3	2
W	184	4	6
Pt	195	1	4
Au	197	2	17
Hg	202	10	50
Tl	205	1	1
Pb	208	2	4
Bi	209	1	2

Примечание. Пределы определения рассчитаны по стандартной методике при 98 % доверительном интервале, как $3 \times СКО_{фона}/ES$, где 3 – значение распределения Стьюдента для 98 %-го интервала и семи степеней свободы, $СКО_{фона}$ – стандартное отклонение фонового сигнала (имп./с), рассчитанное по восьми репликам чтения, ES – изотопная чувствительность, выраженная в имп./с × мкг × $л^{-1}$ (16).

Приложение 5

Форма протокола оформления результатов анализа

Протокол № определения микроэлементов в биосубстрате

Наименование организации (заявитель)	
Наименование образца (пробы)	
Время и дата отбора пробы	
Дата доставки в лабораторию	
Код образца (пробы)	

Количественный химический анализ

Элемент	Результат определения, мкг/г	Погрешность определения, % (RSD)	Заключение
Оператор (Ф., И., О.)			(подпись)

Библиографический список

1. ГОСТ Р 8.563—96 ГСИ. Методики выполнения измерений.

2. Методика определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектрометрией с индуктивно связанной аргоновой плазмой: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 23 с.

3. ГОСТ Р ИСО 5725-(1-6)-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

4. Скрининговые методы для выявления групп повышенного риска среди рабочих, контактирующих с токсичными химическими элементами: Методические рекомендации /Сост. П. Н. Любченко, и др.; Утв. МЗ СССР. М., 1989.

5. Выявление и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов: Методические рекомендации /Правительство Москвы. Комитет здравоохранения; Сост. А. В. Скальный и др. М., 2000.

6. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

7. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М.: КМК, 1999. 96 с.

8. Преображенский В. Н., Ушаков И. Б., Лядов К. В. Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий. М.: Паритет, 2000. 320 с.

9. Нарушение минерального обмена у детей в г. Москве /Информационное письмо № 15. Правительство Москвы. Комитет здравоохранения, 2000.

10. Качество лабораторного анализа (Приказ Минздрава РФ от 07.02.00 № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ» /Библиотека журнала «Качество медицинской помощи», № 2. М.: Грантъ, 2000. 40 с.

11. Perkin-Elmer SCIEX Instruments ELAN ICP-MS system. Руководство пользователя. Техническая документация. Perkin-Elmer™ Instruments, 2002.

12. Методические инструкции 2335—95. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа. Екатеринбург, 1997.

13. Скальный А. В., Яцык Г. В., Одинаева Н. Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции: Практическое пособие для врачей. Москва, Товарищество научных изданий КМК, 2002. 86 с.

14. Одинаева Н. Д., Яцык Г. В., Скальный А. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов у детей первого года жизни: Пособие для врачей. М.: ООО «Накра принт», 2002. 48 с.

15. Plasma source mass spectrometry: New developments and applications /Eds.: Holland J. G., Tanner S. D. London: Royal Society of Chemistry, 1999. 300 p.

Yoko Kishi, Katsu Kawabata. «The best way to measure the perform15. ance of an ICP-MS», – Semiconductor News, Vol. 2, Issue 1, Perkin-Elmer Sciex 2001, pp. 4—5.

gost.e-ecolog.ru